



**University of
Zurich**^{UZH}

**Zurich Open Repository and
Archive**

University of Zurich
University Library
Strickhofstrasse 39
CH-8057 Zurich
www.zora.uzh.ch

Year: 2009

Apprendimento e riorganizzazione plastica dei network cerebrali in pazienti con demenza di Alzheimer

Bergamaschi, Susanna ; Spironelli, Chiara ; Cesaro, Lucia ; Manfredi, Mirella ; Calza, Attilio ; Mondini, Sara

Abstract: The aim of the study was to investigate, in patients with AD, the effects of one-month cognitive stimulation training with the repetition of a cognitive task. Reaction times on answers and cortical activity (ERP) were measured during the execution of a trained task and a control task. Pre- and post-training comparisons showed: (1) faster and more accurate responses after the training in both the trained and the control task; (2) different pattern of neural network activation during the trained task. Thus, an intense cognitive training in AD patients modulated learning behaviour as well as plastic re-organizations of cerebral networks.

DOI: <https://doi.org/10.1421/30206>

Other titles: Learning effects and cortical re-organization in patients with Alzheimer disease

Posted at the Zurich Open Repository and Archive, University of Zurich

ZORA URL: <https://doi.org/10.5167/uzh-169272>

Journal Article

Published Version

Originally published at:

Bergamaschi, Susanna; Spironelli, Chiara; Cesaro, Lucia; Manfredi, Mirella; Calza, Attilio; Mondini, Sara (2009). Apprendimento e riorganizzazione plastica dei network cerebrali in pazienti con demenza di Alzheimer. *Giornale Italiano di Psicologia*, (3):675-684.

DOI: <https://doi.org/10.1421/30206>

APPRENDIMENTO E RIORGANIZZAZIONE PLASTICA DEI NETWORK CEREBRALI IN PAZIENTI CON DEMENZA DI ALZHEIMER

SUSANNA BERGAMASCHI^{1, 2}, CHIARA SPIRONELLI¹,
LUCIA CESARO, MIRELLA MANFREDI, ATTILIO CALZA²,
SARA MONDINI^{1, 2}

¹Università di Padova, ²Casa di Cura «Figlie di San Camillo», Cremona

Riassunto. Obiettivo dello studio era osservare la modificazione comportamentale e dell'attività elettrica corticale (registrazione con ERPs) in pazienti con AD in seguito ad un intenso training di stimolazione cognitiva con la ripetizione di un compito, per un mese. Il confronto pre- e post-training ha evidenziato: 1) apprendimento, con maggior velocità e accuratezza nelle risposte sia nel compito esercitato sia nel compito di controllo; 2) cambiamento del *pattern* di attivazione dei network corticali durante l'esecuzione del solo compito esercitato. Un training cognitivo con pazienti AD può portare, quindi, ad un apprendimento e ad una riorganizzazione plastica dei network cerebrali.

1. INTRODUZIONE

Alterazioni del funzionamento cognitivo, del comportamento e dell'autonomia personale caratterizzano il quadro di patologie degenerative quali la Demenza di tipo Alzheimer (AD). Le moderne neuroscienze hanno rivolto, negli ultimi anni, una attenzione crescente sia alle modificazioni delle prestazioni cognitive nell'anziano con AD rispetto ad anziani sani (Amieva, Lafont, Auriacombe, Le Carret, Dertigues, Orgogozo e Fabrigoule, 2002; Fernandez-Duque e Black, 2008), sia alla ricerca di precisi fattori genetici prognostici per lo sviluppo della malattia (Sherrington, Rogaev e Liang, 1995). L'obiettivo è di individuare precocemente i (bio)indicatori fisiologici che permettano di diagnosticare e intervenire quando la malattia presenta livelli di gravità lievi o moderati. Molto interesse è rivolto sia allo studio dei fattori genetici, sia alla ricerca di modificazioni metabolico-strutturali a livello cerebrale, nei pazienti AD.

Poca attenzione è stata, invece, rivolta allo studio di alterazioni funzionali durante l'elaborazione cognitiva utilizzando indici elettrofisiologici, quali i potenziali evento-relati (ERPs). Tuttavia, le recenti indagini condotte con queste tecniche hanno dimostrato che è possibile identificare significative alterazioni corticali correlate a meccanismi cerebrali deficitari nell'AD. Questi dati permettono di differenziare la

AD sia dall'invecchiamento sano che da altri tipi di demenza (Claus, Kwa, Teunisse, Walstra, Van Gool, Loelman, Buor e Ongerboer de Visser, 1998; Benvenuto, Jin, Casale, Lynch e Granger, 2002). All'interno di questo ambito d'indagine, la Variazione Contingente Negativa (o CNV) – un potenziale negativo lento registrabile durante un paradigma di tempi di risposta *prime-target* e riflette l'attività elettrica dei neuroni delle aree frontali e parietali dell'encefalo (Birbaumer, Elbert, Canavan e Rockstroh, 1990; Walter, Cooper, Aldrige, McCallum e Winter, 1964) – è una delle componenti degli ERP più discriminanti fra pazienti con AD e anziani sani. Quest'onda negativa mostra, già nell'anziano sano, un appiattimento di ampiezza significativamente correlato all'età e alla difficoltà del compito (Bützel, Mayer, Oertel e Paulus, 1995). In anziani affetti da AD, è presente un più marcato appiattimento rispetto agli anziani sani, soprattutto a livello dei siti frontali (Onofrij, Thomas, Iacono, D'Andreamatteo e Paci, 2001) e nella componente più tardiva nella CNV, nota come *terminal* CNV, che indica la fase di preparazione alla risposta motoria o il processo decisionale collegato allo stimolo (Zappoli, Versari, Arnetoli, Paganini, Nencioni, Roma, Battaglia, Maniero e Ardia, 1990). In anziani con lieve deterioramento cognitivo, la ridotta ampiezza della CNV era associata a livelli di performance solo lievemente peggiori di quelli ottenuti da soggetti giovani. Questo risultato potrebbe suggerire che essa può essere un indicatore elettrofisiologico precoce del deterioramento delle capacità attentive e di preparazione alla risposta (Zappoli, Versari, Paganini, Arnetoli, Gangemi, Muscas, Arneodo e Battaglia, 1992).

A partire da questi risultati, lo studio qui descritto si proponeva di verificare se il ripetuto esercizio di un compito cognitivo per un mese potesse produrre apprendimento e una modificazione dell'attività elettrica corticale in pazienti con AD. Inoltre, si voleva verificare se l'eventuale miglioramento ottenuto con il training potesse generalizzarsi anche ad un secondo compito (di controllo), non esercitato durante il periodo di stimolazione cognitiva.

2. METODO

Dodici pazienti (10 donne e 2 uomini) con diagnosi di AD probabile secondo i criteri clinici NINCDS-ADRDA (McKhann, Drachman, Folstein, Katzmann, Price e Stadlan, 1984), con età compresa tra 70 ed 88 anni e scolarità media 8 anni, sono stati selezionati dal centro di Unità di Valutazione Alzheimer (U.V.A.) della Casa di Cura «Figlie di San Camillo» di Cremona. Tutti i pazienti sono stati esaminati e valutati sulla base: *a*) della documentazione neuroradiologica (TAC/RM); *b*) della visita geriatrica presso l'U.V.A.; *c*) dei sintomi neuropsicolo-

gici evidenziati, con perdita più o meno grave delle abilità cognitive rispetto ad un livello di abilità precedente e prestazioni patologiche ai test tradizionalmente utilizzati per la diagnosi di demenza (i punteggi ottenuti al MMSE erano compresi tra 18/30 e 26/30).

I pazienti sono stati sottoposti ad un training di stimolazione cognitiva, nel corso del quale venivano eseguiti diversi esercizi specifici (tratti da Bergamaschi, Iannizzi, Mondini e Mapelli, 2008) e volti a stimolare differenti domini cognitivi (orientamento spaziale e temporale, attenzione, memoria, linguaggio, ragionamento logico, abilità di calcolo e prassiche, anche legate a contesti ecologici). Il training prevedeva sessioni di gruppo di massimo quattro persone, di due ore al giorno, quattro giorni alla settimana, per un totale di 40 ore distribuite in 5 settimane consecutive, in cui gli esercizi venivano svolti anche con l'ausilio del computer. Lo scopo fondamentale di questo tipo di trattamento era quello di rallentare il declino cognitivo dei pazienti, cercando di migliorare il tono dell'umore e le relazioni sociali. Durante le regolari sessioni di training è stato esercitato il compito sperimentale. Prima di iniziare le sessioni di training e alla fine del training, dopo un mese, è stata registrata l'attività elettrica corticale dei pazienti evocata durante lo svolgimento al computer di due compiti (sperimentale e di controllo) allo scopo di valutare il miglioramento comportamentale e la modificazione elettrica corticale indotta dal training. Nel compito sperimentale, denominato COLORE, i pazienti dovevano memorizzare il colore di un singolo quadrato (*prime* o S1) presentato sullo schermo per 1 secondo (s) e verificare se era presente tra i 4 quadrati (*target* o S2) presentati contemporaneamente sullo schermo dopo 2 s. Nel caso in cui il paziente riconoscesse tra i 4 quadrati il colore del quadrato visto come *prime*, allora doveva rispondere premendo la barra spaziatrice, in caso contrario non doveva rispondere (paradigma Go/No-Go). Gli stimoli *target* rimanevano visibili sullo schermo fino alla risposta, per un massimo di 3 s. La prova non durava più di 20 minuti e gli stimoli erano equamente ripartiti tra le due condizioni: 72 stimoli richiedevano risposta affermativa e 72 stimoli richiedevano l'inibizione della risposta. Questo compito è stato riproposto ogni giorno a ciascun paziente durante le sessioni del training di stimolazione cognitiva. Il secondo compito, detto MOTORIO, invece, è stato usato come controllo e pertanto non è stato mai presentato durante il training cognitivo. In questo caso il paziente vedeva comparire al centro dello schermo una croce di fissazione (*prime* o S1) per 1 s, che anticipava la comparsa di uno stimolo successivo (*target* o S2), ossia un quadrato di colore giallo oppure blu: il paziente doveva rispondere il più velocemente possibile al colore del quadrato, premendo sulla tastiera del computer due tasti diversi (uno giallo e uno blu) a seconda del colore del target. Lo

stimolo *target* (S2) rimaneva visibile sullo schermo fino alla risposta e, in ogni caso non oltre i 3 secondi, dopo i quali la risposta era considerata omessa. L'intervallo inter-stimolo (ISI) era stato fissato a 2 s e venivano presentati in tutto 80 coppie di stimoli; la durata massima complessiva del compito era di 10 minuti, ma la maggior parte dei pazienti era in grado di eseguirlo in meno di 8 minuti. Questo tipo di compito è particolarmente indicato per elicitare la comparsa della CNV (Birbaumer *et al.*, 1990).

L'attività elettroencefalografica (EEG) è stata registrata mediante l'applicazione sullo scalpo di 26 elettrodi di stagno, 19 posti su una cuffia elastica (ElectroCap), secondo il sistema internazionale 10-20 (Oostenveld e Praamstra, 2001), mentre gli altri 7 elettrodi sono stati applicati sotto ciascun occhio (Ve1-Ve2), sugli angoli palpebrali esterni (He1-He2), sulla radice del naso (Nasion, Nz) e sui mastoidi (A1-A2).

Il confronto pre- e post-training è stato svolto per entrambi i compiti sia a livello comportamentale (tempi di risposta, TR, e percentuali d'errore) che a livello elettrofisiologico (analisi ERP).

3. RISULTATI

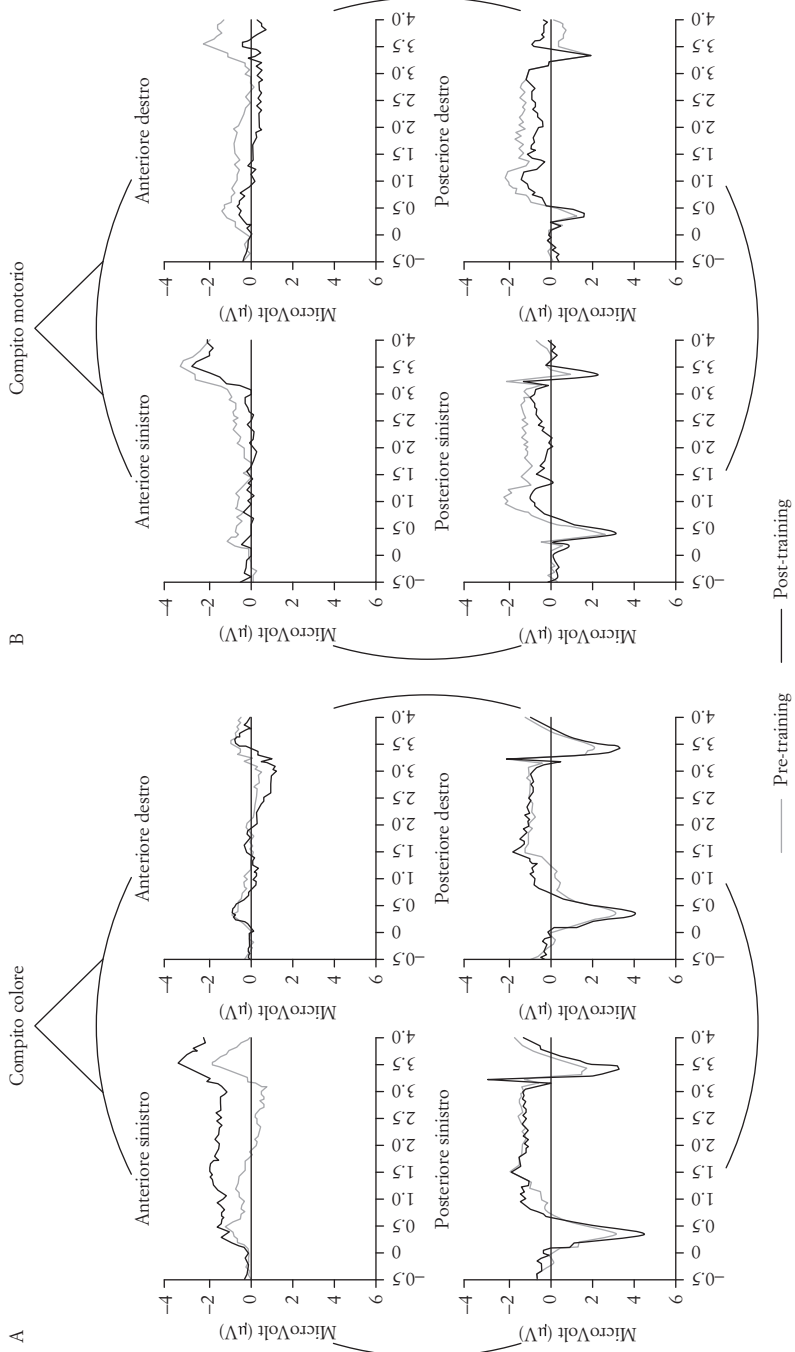
Per quanto riguarda i dati comportamentali, per ciascun compito sono stati eseguiti *t* test sia sui TR, sia sulle percentuali d'errore confrontando le due fasi pre- e post-training. Solo per il compito Colore, sono stati presi in considerazione due tipi di errori: le «omissioni», quando il paziente doveva rispondere, ma non rispondeva, ed i «falsi allarmi», quando non era prevista una risposta, ma il paziente rispondeva.

Il compito Colore al post-training ha mostrato un significativo miglioramento dei TR dei pazienti rispetto al pre-training [$t_{11}=2.8$, $p<0.05$] e una riduzione significativa sia delle omissioni [$t_{11}=3.9$, $p<0.05$], sia dei falsi allarmi [$t_{11}=2.7$, $p<0.05$]. In particolare, la percentuale media di omissioni era pari a $16.3\pm5.5\%$ prima e $7.6\pm6.7\%$ dopo il training, mentre la percentuale media dei falsi allarmi era pari a $9.9\pm8.1\%$ prima e $4.5\pm3.6\%$ dopo il training: si può notare, quindi, una diminuzione, superiore al 50%, per entrambi i tipi d'errore. L'analisi dei TR relativi al compito Motorio (compito di controllo) ha mostrato anch'essa una differenza tra pre-training (861.3 ± 171.4 ms) e post-training (775.9 ± 123.0 ms) con TR significativamente minori dopo il training [$t_{11}=2.31$, $p<0.05$]. Nessuna differenza è invece emersa sulle percentuali d'errore, dato che gli errori erano già molto pochi prima del training (1.8%).

Per quanto riguarda l'analisi dei potenziali evocati lenti, l'ampiezza della CNV è stata misurata, per entrambi i compiti, prima e dopo il training all'interno di un'unica finestra temporale, compresa tra 1.5 e 3.0 s dopo la presentazione di S1, che copriva l'intera fase di presentazione della CNV. Per l'analisi statistica sono stati selezionati, sulla base delle forme d'onda medie, 4 raggruppamenti composti ciascuno dall'attività elettrica media di 3 elettrodi, corrispondenti a specifiche regioni cerebrali: Anteriore Sinistra (AS: F7-T7-M1), Anteriore Destra (AD: F8-T8-M2), Posteriore Sinistra (PS: P3-P7-O1) e Posteriore Destra (PD: P4-P8-O2; fig. 1A e 1B). Per l'intervallo temporale considerato, è stata condotta un'ANOVA in cui sono state messe a fattore le variabili Sessione (Pre- *vs.* Post-training), Compito (Colore *vs.* Motorio), Regione (Anteriore *vs.* Posteriore) e Lateralizzazione (Destra *vs.* Sinistra). Inoltre, è stato selezionato un raggruppamento di elettrodi posizionati sulla linea centrale, corrispondente ad una regione cerebrale tipicamente associata alla comparsa della CNV (media di C3-Fz-Cz-Pz-C4). Per questo secondo raggruppamento è stata condotta un'ANOVA nello stesso intervallo temporale (1.5-3.0 s) in cui sono state messe a fattore solo le variabili Sessione (Pre- *vs.* Post-training) e Compito (Colore *vs.* Motorio). I confronti *post hoc* sono stati effettuati attraverso il test Newman-Keuls.

L'ANOVA relativa alle componenti evocate lente, condotta nell'intervallo tra i 1.5 e 3 secondi, ha mostrato un effetto principale del fattore Regione [$F_{1,11}=14.09$, $p<0.01$], che rivelava una maggiore negatività nelle aree posteriori ($-1 \mu V$) rispetto a quelle anteriori ($-0.09 \mu V$). Inoltre, è risultata significativa l'interazione a tre vie Compito \times Sessione \times Lateralizzazione [$F_{1,11}=12.98$, $p<0.01$], che ha mostrato differenze significative tra i due compiti solo dopo il training: prima del training entrambi i compiti inducevano un'attivazione bilaterale, dopo il training, invece, solo il compito Colore presentava una negatività significativamente maggiore nelle regioni dell'emisfero sinistro sia rispetto alle omologhe di destra ($p<0.01$), sia rispetto alla negatività presentata nei siti di sinistra durante il compito Motorio ($p<0.01$). Tuttavia l'andamento dei dati è più chiaro se si considera l'interazione a quattro vie, Compito \times Sessione \times Regione \times Lateralizzazione, che è risultata anch'essa essere significativa [$F_{1,11}=7.03$, $p<0.05$]. Come già evidenziato nella triplice interazione, prima del training i due compiti non mostravano differenze significative, ed entrambi avevano *pattern* d'attivazione bilaterale sia a livello dei siti anteriori che posteriori (fig. 1C).

Dopo il training, invece, i *pattern* erano diversi. A livello dei siti posteriori, i due compiti mostravano un'attivazione distribuita bilateralmente. Tuttavia, nelle zone anteriori il *pattern* dei dati appariva molto diverso: il compito Colore mostrava una significativa lateralizza-



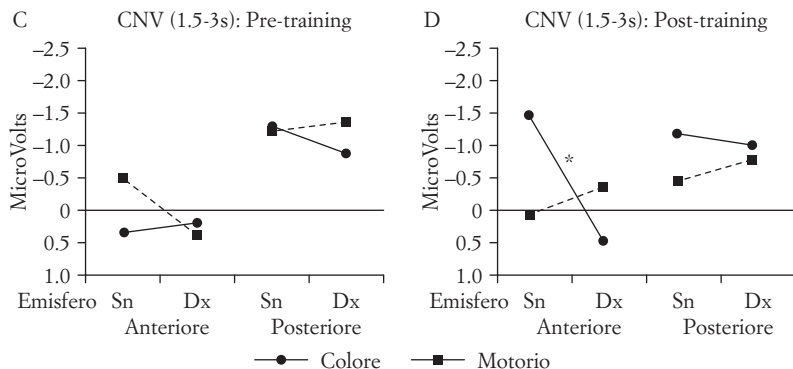


FIG. 1. A sinistra sono riportate le forme d'onda relative ad ogni regione d'interesse per i compiti (A) Colore e (B) Motorio prima e dopo il training (linea grigia e linea nera, rispettivamente). Sopra è rappresentato il grafico relativo all'interazione quadruplica Compito \times Sessione \times Regione \times Lateralizzazione (C) prima e (D) dopo il training.

zione a sinistra ($p < 0.05$), mentre il compito Motorio induceva un'attivazione distribuita bilateralmente. La maggiore negatività sinistra evidenziata dalla triplice interazione potrebbe essere attribuita prevalentemente ai siti anteriori (fig. 1B e 1D).

Per quanto riguarda l'ANOVA condotta sugli elettrodi centrali, tipicamente inclusi nell'analisi della CNV, non sono emersi risultati statisticamente significativi.

4. DISCUSSIONE

I pochi studi che fino ad oggi hanno indagato la presenza e l'andamento della CNV nei pazienti con AD di grado lieve, hanno evidenziato una significativa riduzione dell'ampiezza di quest'onda rispetto ad un gruppo di anziani sani, soprattutto a livello dei siti frontali (Zappoli *et al.*, 1990, 1992). Queste modificazioni riflettono i progressivi deficit nelle funzioni di orientamento e programmazione della risposta presenti nei pazienti. In questo lavoro si è voluto verificare se lo svolgimento di un training di stimolazione cognitiva intensivo potesse indurre modificazioni nell'attività elettrica cerebrale in pazienti con AD probabile, e se l'eventuale miglioramento ottenuto con il training di un compito specifico potesse portare una generalizzazione dei risultati anche in un compito di controllo. L'analisi delle prestazioni in termini di rapidità di risposte ha mostrato un generale miglioramento dopo il training sia al compito Colore (compito sperimentale), sia al

compito Motorio (compito di controllo). Tuttavia, solo il compito Colore ha evidenziato una significativa riduzione della percentuale di errori, anche se il compito Motorio veniva svolto correttamente già prima del training (errori < 2%).

Per quanto riguarda i correlati elettrofisiologici sottostanti tale miglioramento, l'analisi dell'attività EEG ha evidenziato come, prima del training, i due compiti proposti richiedessero l'attivazione delle stesse regioni cerebrali in entrambi gli emisferi. Tuttavia, dopo il training è stato possibile osservare un significativo cambiamento nel *pattern* d'attivazione specifico per il compito ripetuto ed appreso durante il training (compito Colore). Nelle regioni posteriori la distribuzione dell'attività evento-relata non era differente tra i due compiti (livelli di negatività comparabili in entrambi gli emisferi), nelle regioni anteriori il compito Motorio mostrava un'attivazione distribuita bilateralmente come prima del training, ed il compito Colore presentava una maggiore attivazione nel raggruppamento di elettrodi anteriori sinistri rispetto agli omologhi di destra. Il miglioramento ottenuto nel compito Colore in seguito al training potrebbe dipendere dall'uso di diverse strategie cognitive e i cambiamenti nell'attivazione corticale potrebbero essere attribuiti ad una riorganizzazione plastica di network corticali. Infatti, la maggiore attivazione registrata durante il compito Colore a livello dei siti anteriori sinistri può essere interpretata come un meccanismo strategico compensatorio che attiva le reti (ad es. quelle linguistiche) ancora parzialmente integre. Durante il compito, infatti, i pazienti usavano esplicitamente una strategia di ricordo attivo del nome del colore del quadrato e, attraverso un processo di reiterazione attiva, mantenevano in memoria a breve termine l'informazione necessaria per la risposta.

Questo studio dimostra che in pazienti con AD è possibile ottenere una riorganizzazione cerebrale conseguente ad un breve training di stimolazione cognitiva e probabilmente dovuta all'utilizzo di strategie cognitive compensatorie che attivano reti neurali ancora integre.

BIBLIOGRAFIA

- AMIEVA H., LAFONT S., AURIACOMBE S., LE CARRET N., DARTIGUES J.F., ORGOZO J.M., FABRIGOULE C. (2002). Inhibitory breakdown and dementia of the Alzheimer type: A general phenomenon?. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 24, 503-516.
- BENVENUTO J., JIN Y., CASALE M., LYNCH G., GRANGER R. (2002). Identification of diagnostic evoked response potential segments in Alzheimer's disease. *Experimental Neurology*, 176, 269-276.
- BERGAMASCHI S., IANNIZZI P., MONDINI S., MAPELLI D. (2008). *Demenza. 100 esercizi di stimolazione cognitiva*. Milano: Raffaello Cortina.

- BIRBAUMER N., ELBERT T., CANAVAN A., ROCKSTROH B. (1990). Slow potentials of the cerebral cortex and behavior. *Physiological Reviews*, 70, 1-41.
- BÜTZEL K., MAYER M., OERTEL H., PAULUS W. (1995). Frontal and parietal premovement slow brain potentials in Parkinson's disease and aging. *Movement Disorders*, 10, 85-91.
- CLAUS J., KWA V., TEUNISSE S., WALSTRA G., VAN GOOL W., LOELMAN J., BUOR L., ONGERBOER DE VISSER B. (1998). Slowing on quantitative spectral EEG is a marker for rate of subsequent cognitive and functional decline in early Alzheimer's disease. *Alzheimer Disease and Associated Disorders*, 12, 167-174.
- DAVIS R.N., MASSMAN P.J., DOODY R.S. (2001). Cognitive intervention in Alzheimer disease: A randomized placebo-controlled study. *Alzheimer Disease and Associated Disorders*, 15, 1-9.
- FERNANDEZ-DUQUE D., BLACK S.E. (2008). Selective attention in early dementia of Alzheimer type. *Brain and Cognition*, 66, 221-231.
- MCKHANN G., DRACHMAN D., FOLSTEIN M., KATZMANN R., PRICE D., STADLAN E.M. (1984). Clinical diagnosis of Alzheimer disease: Report of the NINCDS-ADRDA Work Group under the auspices of Department of Health and Human Service Task Force on Alzheimer's Disease. *Neurology*, 34, 939-944.
- ONOFRI M., THOMAS A., IACONO D., D'ANDREAMATTEO G., PACI C. (2001). Age-related changes of evoked potentials. *Clinical Neurophysiology*, 31, 83-103.
- SHERRINGTON R., ROGAEV E.I., LIANG Y. (1995). Cloning of a gene bearing missense mutations in early-onset familial Alzheimer's disease. *Nature*, 375, 754-760.
- TERRY R.D., KATZMAN R. (1983). Senile dementia of the Alzheimer type. *Annals of Neurology*, 14, 497-506.
- WALTER W.G.R., COOPER R., ALDRIDGE V.J., MCCALLUM W.C., WINTER A.L. (1964). Contingent negative variation and electrical sign of sensorymotor association and expectancy in the human brain. *Nature*, 203, 380-384.
- ZAPPOLI R., VERSARI A., ARNETOLI G., PAGANINI M., NENCIONI C., ROMA V., BATTAGLIA A., MANIERO A., ARDIA A. (1990). Cognitive event-related potential and reaction time in presenile subjects with initial mild cognitive decline or probable Alzheimer-type dementia. *Italian Journal of Neurological Sciences*, 11, 113-130.
- ZAPPOLI R., VERSARI A., PAGANINI M., ARNETOLI G., GANGEMI P.F., MUSCAS G.C., ARNEODO M.G., BATTAGLIA A. (1992). Changes in bit-mapped contingent negative variation (CNV) activity due to initial normal involutional processes of the human brain. *International Journal of Psychophysiology*, 12, 101-121.

[Ricevuto il 23 febbraio 2009]

[Accettato il 12 marzo 2009]

Learning effects and cortical re-organization in patients with Alzheimer disease

Summary. The aim of the study was to investigate, in patients with AD, the effects of one month cognitive stimulation training with the repetition of a cognitive task. Reaction times on answers and neural activity (ERPs) were measured during the execution of the trained task and a control task. Pre- and post-training comparisons showed:

(1) faster and more accurate responses after the training in both the trained and the control task; (2) different pattern of neural network activation during the trained task. Thus, an intense cognitive training in AD patients modulated learning behaviour as well as plastic re-organizations of cerebral networks.

Keywords: Alzheimer's disease, cognitive stimulation training, evoked potentials, cortical plasticity, reaction times.

La corrispondenza va indirizzata a Sara Mondini, Dipartimento di Psicologia Generale, Università di Padova, Via Venezia 8, 35131 Padova, e-mail: sara.mondini@unipd.it